

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 11 月 11 日 (11.11.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/096785 A1

(51) 国際特許分類: C07D 303/48

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005767

(22) 国際出願日: 2004 年 4 月 22 日 (22.04.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-121103 2003 年 4 月 25 日 (25.04.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本ケ
ミファ株式会社 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒1018678 東京都千代田区岩本町 2 丁目 2 番
3 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 天童 温
(TENDO, Atsushi) [JP/JP]; 〒3440005 埼玉県春日部
市樋堀 299-1 Saitama (JP). 高橋 俊弘 (TAKA-
HASHI, Toshihiro) [JP/JP]; 〒3410003 埼玉県三郷
市彦成 4-1-6-505 Saitama (JP). 山川 富雄
(YAMAKAWA, Tomio) [JP/JP]; 〒2770884 千葉県柏市
みどり台 2-23-2 Chiba (JP). 岡井 一喜 (OKAI,
Kazuki) [JP/JP]; 〒3430845 埼玉県越谷市南越谷 1-
6-62 Saitama (JP). 二橋 進 (NIHASHI, Susumu)
[JP/JP]; 〒2850846 千葉県佐倉市上志津 1778-
66 Chiba (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:

— AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,
MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG)の指定のための出願し及び特許を与えられる出
願人の資格に関する申立て (規則4.17(ii))
— USのみのための発明者である旨の申立て (規則
4.17(iv))

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: SALT OF (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-ISOBUTOXYMETHYL-3-METHYLBUTYL]CARBAMOYL]OXIRANE-2-CAR-
BOXYLIC ACID(54) 発明の名称: (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル]
オキシラン - 2 - カルボン酸の塩(57) Abstract: It is intended to purify (2S,3S)-3-[[[(1S)-1-isobutoxymethyl-3-methylbutyl]carbamoyle]oxirane-2-carboxylic acid
(hereinafter referred to as "carboxylic acid") with the use of a salt from the carboxylic acid and an organic amine selected from
among piperazine, adamantanamines, etc. and to provide a crystalline sodium salt of the carboxylic acid which has the following
properties and is enhanced in storage stability so as to be suitable for use as a raw material for medicinal drug. DSC: 170 to 175°C
exothermic peak accompanied by weight loss Characteristic absorption bands in infrared absorption spectrum (potassium bromide
tablet method): 3255, 2950, 2860, 1670, 1630, 1550, 1460, 1435, 1395, 1365, 1310, 1260, 1110, 890 cm⁻¹.(57) 要約: 本発明は (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキ
シラン - 2 - カルボン酸 (以下、カルボン酸という) とピペラジン、アダマンタンアミン類等から選ばれる有機アミンと
の塩を用いて前記カルボン酸を精製すること並びに下記の物性を有する医薬品原料として使用できる保存安定性が向上
した前記カルボン酸のナトリウム塩の結晶を提供することに関する。DSC: 170~175°Cに減量を伴う発熱ピー
ク 赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法) における特性吸収帯: 3255, 2950, 2860, 1670,
1630, 1550, 1460, 1435, 1395, 1365, 1310, 1260, 1110, 890 cm⁻¹

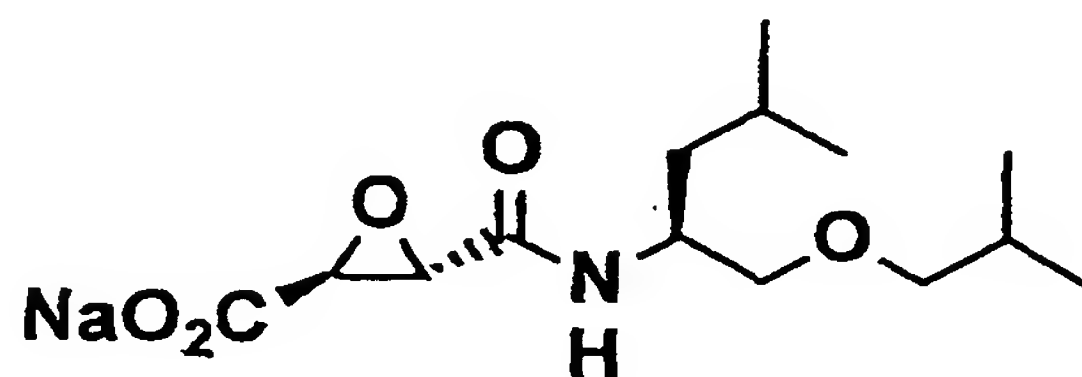
(2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸の塩

技術分野

本発明は、(2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸の塩に関する。

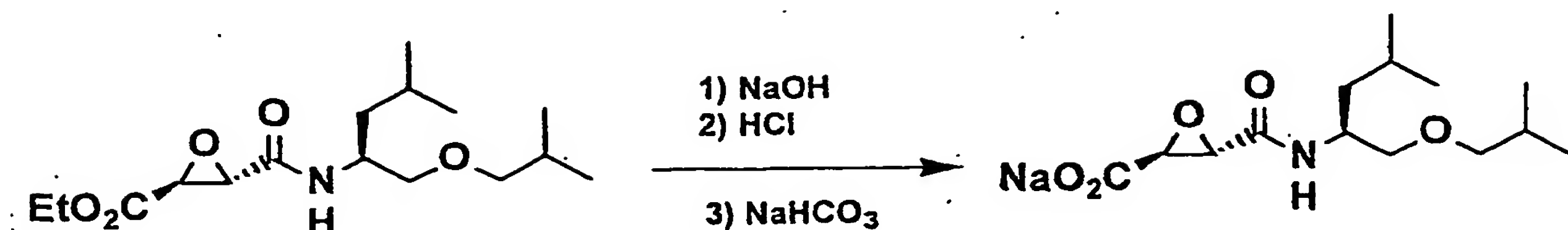
背景技術

次式、



で表される (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 ナトリウム塩 (以下、化合物Aと略す。) はカテプシン阻害作用を有し、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症の治療薬等として有用である。(国際公開第99/11640号パンフレット (以下、特許文献1という) 参照)

ところで、特許文献1では、化合物Aを次の反応スキームで得ている。(特許文献1の実施例48参照)



ここで化合物Aの精製法としては、上記反応スキームの出発原料であるエステル体の段階でのカラムクロマトグラフィの使用が一般的である。

発明の開示

非晶質状態の化合物Aは吸湿性が強く、熱安定性が悪いことから、製剤化における様々なトラブルが予想され、医薬品の原料としては扱いにくいものである。そこで長期保存に耐え、熱安定性の良い結晶質の(2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸塩を提供することが望まれている。

ところで結晶質の化合物Aを得る方法として、化合物Aのフリー体から化合物Aへの通常の塩化操作や再結晶法を用いた場合、濾過性の悪い細かな結晶が析出したり、場合により寒天状物が析出することがある。また化合物Aは吸湿性が強く、結晶を濾取する際、空気中の水分により結晶が非晶質状態に変化し、濾過性が低下するという問題がある。

一方、化合物Aを工業的規模で製造する際、カラムクロマトグラフィの使用は煩雑であり、より簡便な方法で、化合物Aを精製する方法を提供することも望まれている。

そこで化合物Aを工業的規模で製造する際に、化合物Aの遊離酸の精製が重要な課題となる。すなわち後述する有機アミン塩にした後、化合物Aの遊離酸を得ることは極めて簡便で工業的に有利な方法となる。また、化合物Aのエステル体を塩基性のナトリウム又はカリウム化合物で加水分解し、直接化合物Aのナトリウム塩またはカリウム塩に導くことは更に簡便且つ有利な方法となる。

従って本発明の目的は長期保存に耐え、熱安定性に優れた結晶質の(2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバ

モイル] オキシラン-2-カルボン酸 ナトリウム又はカリウム塩を提供すること、並びに工業的に有利に且つ簡便に前記結晶を得る方法を提供すること及びその製造の際、使用される有機アミンとの塩を提供することにある。

本発明は下記の物性を有する (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸 ナトリウム塩の結晶に関する。

DSC : 170 ~ 175℃に減量を伴う発熱ピーク

赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法) における特性吸収帯 :

3255, 2950, 2860, 1670, 1630, 1550, 1460, 1435, 1395, 1365, 1310, 1260, 1110, 890 cm⁻¹

また本発明は下記の物性を有する (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸 カリウム塩の結晶に関する。

DSC : 177℃に減量を伴う発熱ピーク

赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法) における特性吸収帯 :

3270, 3080, 2950, 2870, 1680, 1625, 1560, 1460, 1380, 1300, 1240, 1110, 895 cm⁻¹

また本発明は下記の (1) ~ (6) の工程による (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸 ナトリウム又はカリウム塩の結晶の製造方法に関する。

(1) (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸のエステル体を加水分解反応に付し、(2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸を得る。

(2) 前記工程で得られたカルボン酸と有機アミンとを反応させ (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイ

ル] オキシラン-2-カルボン酸と有機アミンとの塩を得る。

(3) 前記工程で得られた塩に酸を加え、(2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸を得る。

(4) 前記工程で得られたカルボン酸に脂肪族アルコール又はアセトンと水との混合溶媒中で、塩基性のナトリウム化合物又はカリウム化合物を反応させ、ナトリウム又はカリウム塩を得る。

(5) 前記工程で得られたナトリウム塩又はカリウム塩を脂肪族アルコールを用いて再結晶する。

(6) 前記工程で得られた再結晶品を減圧乾燥に付す。

また本発明は下記の(1)～(4)の工程による(2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸 ナトリウム又はカリウム塩の結晶の製造方法に関する。

(1) (2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸のエステル体に塩基性のナトリウム化合物又はカリウム化合物を作用させ(2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸のナトリウム又はカリウム塩を得る。

(2) 前記工程で得られたナトリウム又はカリウム塩を用い、アセトンと水の混合溶媒から結晶を得る。

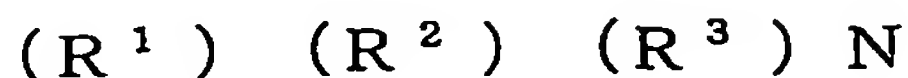
(3) 前記工程で得られたナトリウム塩又はカリウム塩の結晶を脂肪族アルコールを用いて再結晶する。

(4) 前記工程で得られた再結晶品を減圧乾燥に付す。

また本発明は(2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸と有機アミンとの塩に関する。

また本発明は(2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-

3-メチルブチル]カルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸と次の一般式、



(式中、 R^1 は水素原子又は直鎖状、分岐状若しくは環状の炭素数1～10のアルキル基を表し、 R^2 は水素原子、直鎖状、分岐状若しくは環状の炭素数1～10のアルキル基、又はアラルキル基を表し、そして R^3 は置換基としてハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、グアニジノ基、アミノ基、若しくはアラルキルアミノ基から選ばれる基若しくは原子を有していても良い直鎖状、分岐状若しくは環状の炭素数1～10のアルキル基を表すか、又は R^2 と R^3 が一緒になって、 R^2 及び R^3 が結合している窒素原子と共に5～7員環（さらに環構成原子として別の窒素原子を有していても良い。）を形成していても良い。）で表される有機アミンとの塩に関する。

さらにまた本発明は(2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル]カルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸とピペラジン、アダマンタンアミン類、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、アルギニン、リジン、ベンザチン又はメグルミンから選ばれる有機アミンとの塩に関する。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明をさらに詳細に説明する。

本発明の結晶質の(2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル]カルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸のナトリウム塩又はカリウム塩は以下のフローチャートに従い得ることができる。

<フローチャート>

方法1

エステル体(A) → フリー体(B) → 有機アミンとの塩(C) → フリー体(D) → Na塩又はK塩(E) → 再結晶品(F) → 即時乾燥による結晶(G)

又は

方法 2

エステル体 (A) → Na 塩又は K 塩 (E) → 再結晶品 (F) → 即時乾燥による結晶 (G) の取得

次に各工程について説明する。

< 方法 1 >

①エステル体 (A) → フリー体 (B) の工程

(2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エステル (A) をメタノール、エタノール又はイソプロピルアルコール等の脂肪族アルコールと水の混合溶液中、水酸化カリウム又は水酸化ナトリウム等塩基の存在下、加水分解反応に付した後、中和することにより (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 (フリー体 (B)) が得られる。

ここで、原料の (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エステルとしては、脂肪族アルコールのエステル体、好ましくは炭素数が 1 ~ 6 の 1 級、2 級又は 3 級アルコール、さらに好ましくはエタノール、メタノール、n - プロピルアルコール、イソプロピルアルコールのエステル体が挙げられる。

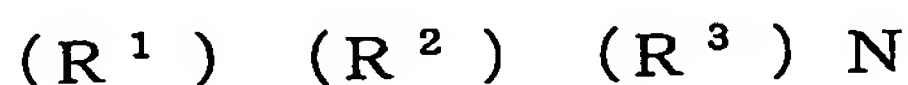
ここで出発原料であるエステル体は (2 S, 3 S) - 3 - アルコキシカルボニルオキシラン 2 - カルボン酸と (1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチルアミンを通常の縮合法 (DCC - HOSu 法、酸クロリド法、酸無水物法など) に従い合成したものを使用できる。

②フリー体 (B) → 有機アミンとの塩 (C) の工程

①で得られたフリー体 (B) をメタノール、エタノール、n - プロピルアルコール、イソプロピルアルコール等の脂肪族アルコール、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等の脂肪族エーテル、酢酸エチル等の脂肪族エステル、アセト

ン、エチルメチルケトン等の脂肪族ケトン若しくは水の単独、又はこれらの混合液中で、好ましくは引火性や毒性の観点から酢酸エチル、アセトン若しくは水の単独又はこれらの混合液中で、有機アミンと反応させることで、所望の有機アミンとの塩を得ることができる

ここで、有機アミンとしては、一般式



(式中、 R^1 は水素原子又は直鎖状、分岐状若しくは環状の炭素数 1 ～ 10 のアルキル基を表し、 R^2 は水素原子、直鎖状、分岐状若しくは環状の炭素数 1 ～ 10 のアルキル基、又はアラルキル基を表し、そして R^3 は置換基としてハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、グアニジノ基、アミノ基、若しくはアラルキルアミノ基から選ばれる基若しくは原子を有していても良い直鎖状、分岐状若しくは環状（アダマンチル等の架橋環式炭化水素を含む。）の炭素数 1 ～ 10 のアルキル基を表すか、又は R^2 と R^3 が一緒になって、 R^2 及び R^3 が結合している窒素原子と共に 5 ～ 7 員環（さらに環の途中で別の窒素原子で中断されていても良い。）を形成していても良い。）が挙げられ、経済性や毒性、更に結晶性を考慮しピペラジン、アダマンタンアミン類、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、アルギニン（好ましくは L 体）、リジン（好ましくは D 又は D L 体）、ベンザチン又はメグルミンが好ましい。

なお D 又は D L - リジン、ベンザチンやメグルミンおよびトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンの塩はそのまま医薬品として使用可能である。

③有機アミンとの塩 (C) → フリー体 (D) の工程

②で得られた有機アミンとの塩 (C) は常法に従い酸（塩酸等）で処理することで、高純度の (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 (D) が得られる。このフリー体 (D) は、エステル体 (A) をシリカゲルカラムクロマトグラ

フリーにて精製後、加水分解して得られるフリー体やその金属塩で観察される分解物ピーク（9.8分）は観察されなかった。（実施例14参照）

<ナトリウム塩の場合>

④フリー体（D）→Na塩（E）の工程

ナトリウムソースとして金属ナトリウム、ナトリウムメトキシド若しくはナトリウムエトキシド等のナトリウムアルコキシド、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム等のナトリウム炭酸塩又は有機カルボン酸ナトリウムを用い、フリー体（D）が溶ける有機溶媒又は含水の有機溶媒中でナトリウム塩化する。

ここで用いられる有機溶媒として引火性や毒性の観点からメタノール、エタノール又はアセトンと水の混合溶媒が好ましい。尚、水の含有度は1～5%の範囲が高収率をもたらす。

ここで得られた固形物は濾過性がよいので、通常の方法で濾取できる。

⑤Na塩（E）→再結晶品（F）の工程

④で得られたナトリウム塩の固形物（E）を室温～60℃でメタノール等の脂肪族アルコールに溶解し、有機溶媒を加え結晶を析出させる。用いられる有機溶媒としては引火性や毒性の観点からメタノール、エタノールと酢酸エチルとの混合溶媒が好ましい。尚、混合比は酢酸エチルとアルコールの比が10対1から5対1の割合が高収率をもたらす。ここで得られた再結晶品（F）は濾過性がよいので、通常の方法で濾取できる。

⑥再結晶品（F）→即時乾燥による結晶（G）の取得

⑤で得られた再結晶品（F）を窒素気流中濾取、即時乾燥することで収率良く下記の物性値を有する高純度で、結晶質の（2S, 3S）-3-[[（1S）-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル]カルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム塩（G）が得られる。

DSC条件（実施例15と同じ）：170～175℃に減量を伴う発熱ピーク

赤外吸収スペクトル（臭化カリウム錠剤法）における特性吸収帯：

3 2 5 5, 2 9 5 0, 2 8 6 0, 1 6 7 0, 1 6 3 0, 1 5 5 0, 1 4 6 0, 1
4 3 5, 1 3 9 5, 1 3 6 5, 1 3 1 0, 1 2 6 0, 1 1 1 0, 8 9 0 cm^{-1}

なお、性状は白色針状晶が望ましい。

濃縮乾固により得られたもの及び再結晶の後、濾取したものを室温に放置した
ものとの80℃3日間の比較安定性試験を行ったところ、本発明のNa塩の結晶
（実施例9記載）はこれらに比べ優れた保存安定性を示した。（実施例15参照
）

<カリウム塩の場合>

⑦フリー体（D）→K塩（E）の工程

カリウムソースとして金属カリウム、カリウムメトキシド若しくはカリウムエ
トキシド等のカリウムアルコキシド、水酸化カリウム、炭酸カリウム等のカリウ
ム炭酸塩又は有機カルボン酸カリウム塩を用い、フリー体（D）が溶ける有機溶
媒又は含水の有機溶媒中でカリウム塩化する。

ここで用いられる有機溶媒として引火性や毒性の観点からメタノール、エタノ
ール又はアセトンと水の混合溶媒が好ましい。尚、水の含有度は1～5%の範囲
が高収率をもたらす。

ここで得られた固形物は濾過性がよいので、通常の方法で濾取できる。

⑧K塩（E）→再結晶品（F）の工程

⑦で得られたK塩の固形物（E）を室温～60℃でメタノール等の脂肪族アル
コールに溶解し、有機溶媒を加え結晶を析出させる。

用いられる有機溶媒として引火性や毒性の観点からメタノール、エタノールと酢
酸エチルとの混合溶媒が好ましい。尚、混合比は酢酸エチルとアルコールの比が
30対1から10対1の割合が高収率をもたらす。ここで得られた再結晶品（F
）は濾過性がよいので、通常の方法で濾取できる。

⑨再結晶品 (F) → 即時乾燥による結晶 (G) の取得

⑧で得られた再結晶品 (F) を窒素気流中濾取、即時乾燥することにより収率良く下記の物性値を有する高純度で結晶質の (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸カリウム塩 (G) が得られる。

DSC 条件 (実施例 15 と同じ) : 177℃ に減量を伴う発熱ピーク

赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法) における特性吸収帯

3270, 3080, 2950, 2870, 1680, 1625, 1560, 1460, 1380, 1300, 1240, 1110, 895 cm^{-1}

なお、性状は白色針状晶が望ましい。

本発明の K 塩の結晶 (実施例 11 記載) は 80℃ 3 日間の安定性試験において良好な保存安定性を有することが明らかになった。(実施例 15 参照)

<カルシウム塩、リチウム塩の場合>

上記の④～⑨と同様な工程により収率良く高純度の結晶質の (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 カルシウム塩又はリチウム塩が得られる。

<方法 2>

①エステル体 (A) → Na 塩又は K 塩 (E)

<Na 塩 (E) の取得>

Na 塩 (E) は方法 1 の①に記載のエステル体 (A) に塩基性のナトリウム化合物 (炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなど) を作用させ、加水分解後、反応液を濃縮し、アセトン等の水と混和する有機溶媒を加え、結晶化させることにより得ることができる。尚、水の含有度は 1～5% の範囲が高収率をもたらす。

<K 塩 (E) の取得>

同様にK塩(E)もエステル体(A)に塩基性のカリウム化合物(炭酸カリウム、水酸化カリウムなど)を作用させ、加水分解後、反応液を濃縮し、アセトン等の水と混和する有機溶媒を加え、結晶化させることにより得ることができる。尚、水の含有度は1～5%の範囲が高収率をもたらす。

②Na塩又はK塩(E)→再結晶品(F)→即時乾燥による結晶(G)の取得

Na塩(E)→再結晶品(F)→即時乾燥によるNa塩の結晶(G)の取得の工程は上記方法1の⑤⑥と同様な方法を用いることができる。

K塩(E)→再結晶品(F)→即時乾燥によるK塩の結晶(G)の取得は上記方法1の⑧⑨と同様な方法を用いることができる。

上述したように(2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル]カルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸の精製方法として、(2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル]カルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸と有機アミンとの塩を用いて精製する方法、または、(2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル]カルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸のエステル体を塩基性のナトリウム又はカリウムの化合物で加水分解し、直接(2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル]カルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸のナトリウム塩またはカリウム塩に導く方法も、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによるエステル体の精製操作が必要なく、また簡便な操作で精製品を得ることができる工業的に有用な方法である。

また、本発明の結晶質の(2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル]カルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸のナトリウム塩又はカリウム塩は長期保存に耐え、熱安定性に優れており医薬品の原料として有用である。

かくして得られた結晶質の(2S, 3S)-3-[[(1S)-1-イソブト

キシメチルー 3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸のナトリウム塩又はカリウム塩を用いて医薬品製剤を得ることができる。

製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の剤型に製造することができる。

これらの調製には、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。

実施例

次に、実施例によって、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

実施例 1

フリー体 (B) の製造

特許文献 1 記載の方法により合成した粗体の (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチルー 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸エチルエステル (164.54 g) をエタノール (520 mL) に溶解し、氷冷下 (10℃以下で) 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (522 mL) を滴下し、同温にて 1.5 時間攪拌した。減圧下エタノールを留去後、水 (340 mL) を加えセライトで不溶物を濾別し、酢酸エチル (300 mL) で 2 回洗浄した。水層に氷冷下、6 mol/L 塩酸水溶液 (110 mL) を滴下し pH を 1 とし酢酸エチル (300 mL) で 2 回抽出した。酢酸エチル層を水 (300 mL) 及び飽和食塩水 (200 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去して (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチルー 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸 (139.61 g ; 93.1%) を橙色油状物として得た。NMR データは実施例 6 記載のものと一致した。

実施例 2

有機アミンとの塩 (C) の製造 - 1

(2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 (139.61 g) を酢酸エチル (630 mL) に溶解し、氷冷下 (10℃以下で) シクロヘキシルアミン (48.19 g) と酢酸エチル (190 mL) の溶液を加え室温で一夜攪拌した。析出した結晶を濾取、酢酸エチルにて洗浄後風乾して (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸のシクロヘキシルアミン塩 (165.22 g ; 88.0%) を白色粉末として得た。本成績体 (1.0 g) をエタノール/含水酢酸エチルより再結晶して燐ぺん状晶 (925 mg ; 92.5%) を得た。

融点 ; 128 ~ 9℃

IR (KBr) cm^{-1} ; 3310, 2950, 2850, 1660, 1620, 1570, 1540, 1460, 1445, 1380, 1360, 1340, 1295, 1250, 1220, 1120, 945, 890.

NMR (CDCl_3) δ ;

0.9 - 1.0 (12H, m) ,

1.2 - 1.8 (9H, m) ,

1.8 - 1.9 (3H, m) ,

2.0 - 2.1 (2H, m) ,

2.9 - 3.1 (1H, m) ,

3.2 - 3.3 (2H, m) ,

3.26 (1H, d, $J = 2 \text{ Hz}$) ,

3.39 (2H, d, $J = 4 \text{ Hz}$) ,

3.49 (1H, d, $J = 2 \text{ Hz}$) ,

4.1 - 4.2 (1H, m) ,

6.46 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$) ,

7.7 - 8.5 (1H, broad s) .

実施例 3

有機アミンとの塩 (C) の製造 - 2

(2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 (6.59 g) をジエチルエーテル (67 mL) に溶解し、室温攪拌下ベンザチン (2.75 g) とジエチルエーテル (18 mL) の溶液を加えた。析出した油状物をエタノール (6 mL) を加え溶解し、更にジエチルエーテル (84 mL) を加え氷冷下一夜攪拌した。析出した結晶を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄後、減圧下室温で乾燥して (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸のベンザチン塩 (7.43 g ; 79.6%) を白色粉末として得た。本成績体 2 g をエタノールと水より再結晶し閃べん状晶のベンザチン塩 (1.8 g ; 90.0%) を得た。

融点 ; 63 °C

IR (KBr) cm^{-1} ; 3400, 3260, 2950, 2850, 1650, 1450, 1380, 1295, 1240, 1110, 890, 740.

NMR (CDCl_3) δ ;

0.9 - 1.0 (12H, m) ,

1.3 - 1.5 (2H, m) ,

1.5 - 1.6 (1H, m) ,

1.8 - 1.9 (1H, m) ,

3.1 - 3.2 (4H, m) ,

3.9 - 4.0 (2H, m) ,

4.1 - 4.2 (1H, m) ,

6.36 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$) ,

7.39 (5H, s) .

実施例 4

有機アミンとの塩 (C) の製造－3

(2 S, 3 S)－3－[[(1 S)－1－イソブトキシメチルー3－メチルブチル]カルバモイル]オキシラン－2－カルボン酸 (1.31 g) をアセトン (6 mL) に溶解し、室温攪拌下メグルミン (0.85 g) と水 (1.5 mL) の溶液を加え、更にアセトン (14 mL) を加え室温で一夜攪拌した。析出した結晶を濾取、アセトンにて洗浄後、風乾、減圧下室温で乾燥して (2 S, 3 S)－3－[[(1 S)－1－イソブトキシメチルー3－メチルブチル]カルバモイル]オキシラン－2－カルボン酸のメグルミン塩 (1.28 g ; 61.0%) を白色板状結晶として得た。

融点 ; 96－8℃

IR (KBr) cm^{-1} ; 3300, 2950, 1660, 1620, 1590, 1460, 1390, 1305, 1250, 1100, 1080, 1030, 890.

NMR (D_2O) δ ;

0.7－0.9 (12 H, m) ,

1.2－1.4 (2 H, m) ,

1.5－1.6 (1 H, m) ,

1.7－1.8 (1 H, m) ,

2.69 (3 H, s) ,

3.1－3.6 (15 H, m) ,

3.7－3.8 (3 H, m) ,

4.0－4.1 (2 H, m) .

実施例 5

有機アミンとの塩 (C) の製造－4

(2 S, 3 S)－3－[[(1 S)－1－イソブトキシメチルー3－メチルブチル]カルバモイル]オキシラン－2－カルボン酸 (660 mg) をエタノール

(3 mL) に溶解し、室温攪拌下 DL-リジン (336 mg) と水 (1.0 mL) の溶液を加えた。減圧濃縮後、エタノール (10 mL) を加え室温で一夜攪拌した。析出した結晶を濾取、エタノールにて洗浄後、風乾、減圧下室温で乾燥して (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸の DL-リジン塩 (783 mg ; 78.6%) を白色粉末として得た。

IR (KBr) cm^{-1} ; 2950, 1640, 1460, 1380, 1110, 890.

NMR (D_2O) δ ;

0.7 - 0.9 (12H, m) ,

1.2 - 1.9 (10H, m) ,

2.93 (2H, t, $J = 7 \text{ Hz}$) ,

3.2 - 3.5 (6H, m) ,

3.66 (1H, t, $J = 6 \text{ Hz}$) ,

4.0 - 4.1 (1H, m) .

実施例 6

フリー体 (D) の製造 - 1

(2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸のシクロヘキシルアミン塩 (165.22 g) を水 (400 mL) と酢酸エチル (400 mL) の混液に懸濁し氷冷下 (10°C以下で) 3 mol/L 塩酸水溶液 (140 mL) を滴下し pH を約 3 に調整した。酢酸エチル層を分取し、水層を酢酸エチル (200 mL) で抽出し前酢酸エチル層と合わせ、水 (200 mL) 及び飽和食塩水 (200 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下溶媒を留去して (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 (122.83 g ; 99.9%) を微黄色油状物として得た。

NMR (CDCl₃) δ ;
0.9 – 1.0 (12 H, m) ,
1.3 – 1.6 (3 H, m) ,
1.8 – 1.9 (1 H, m) ,
3.1 – 3.3 (2 H, m) ,
3.43 (2 H, d, J = 4 Hz) ,
3.47 (1 H, d, J = 2 Hz) ,
3.71 (1 H, d, J = 2 Hz) ,
4.1 – 4.2 (1 H, m) ,
6.50 (1 H, d, J = 9 Hz) ,
9.60 (1 H, broad s) .

実施例 7

フリー体 (D) の製造 – 2

実施例 6 と同様にして、ベンザチン塩、メグルミン塩、DL-リジン塩などの有機アミン塩から (2S, 3S) – 3 – [[(1S) – 1 – イソブトキシメチル – 3 – メチルブチル] カルバモイル] オキシラン – 2 – カルボン酸を微黄色油状物として得た。NMR データは実施例 6 記載のものと一致した。

実施例 8

Na 塩 (E) の製造

(2S, 3S) – 3 – [[(1S) – 1 – イソブトキシメチル – 3 – メチルブチル] カルバモイル] オキシラン – 2 – カルボン酸 (48.59 g) をアセトン (245 mL) に溶解し、炭酸ナトリウム (8.51 g) と水 (32.9 mL) の溶液をゆっくりと加えた。析出した無機塩が溶けるまで室温から 50°C で 3 時間攪拌した。同温でアセトン (200 mL) を滴下し、種結晶を加えそのまま 30 分間攪拌した。次いでアセトン (510 mL) を滴下後、同温にて 1 時間攪拌

し、徐々に室温に戻しながら一夜撹拌した。析出した結晶を濾取、3%水-アセトン混液 (70 mL) で洗浄後、風乾して (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 ナトリウム塩 (46.1 g ; 87.9%) を白色固形物として得た。本固形物のNMRは実施例9のデータに一致した。

実施例 9

再結晶品 (F) 及び即時乾燥によるNa結晶 (G) の製造

実施例8で得られた (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 ナトリウム塩 (25.18 g) にメタノール (85 mL) を加え50℃で溶液とし、同温にて酢酸エチル (100 mL) を滴下した。これに種結晶を加え同温にて1時間撹拌後、更に酢酸エチル (150 mL) を滴下した。次いで同温にて酢酸エチル (100 mL) 、更に酢酸エチル (75 mL) を滴下後、同温にて1時間撹拌し、徐々に室温に戻しながら一夜撹拌した。析出した結晶を濾取し、窒素気流中酢酸エチル/メタノール=5/1の混液 (40 mL, 25 mL, 25 mL) でそれぞれ洗浄した。結晶が生乾きの時点でそのまま40℃で一夜減圧乾燥して (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 ナトリウム塩 (21.1 g ; 83.9%) を白色針状晶として得た。

融点 : 170 ~ 5℃ (分解)

IR (KBr) cm^{-1} ; 3255, 2950, 2860, 1670, 1630, 1550, 1460, 1435, 1395, 1365, 1310, 1260, 1110, 890.

NMR (D_2O) δ ;

0.7 - 0.9 (12H, m) ,

1.2 - 1.4 (2H, m) ,

1. 5 – 1. 6 (1 H, m) ,
1. 7 – 1. 8 (1 H, m) ,
3. 1 – 3. 3 (2 H, m) ,
3. 3 – 3. 5 (4 H, m) ,
4. 0 – 4. 1 (1 H, m) .

実施例 10

K 塩 (E) の製造

実施例 6 又は 7 で得られた (2 S, 3 S) – 3 – [[(1 S) – 1 – イソブトキシメチル – 3 – メチルブチル] カルバモイル] オキシラン – 2 – カルボン酸 (4. 83 g) をアセトン (23 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1. 11 g) と水 (4. 5 mL) の溶液をゆっくりと加えた。析出した無機塩が溶けるまで室温で攪拌した。次いで 50℃ のバス中でアセトン (100 mL) を滴下し、種結晶を加えそのまま 30 分間攪拌した。次いでアセトン (94 mL) を滴下後、同温にて 1 時間攪拌し、徐々に室温に戻しながら一夜攪拌した。析出した結晶を濾取、2% 水 – アセトン混液 (20 mL) で洗浄後、風乾して (2 S, 3 S) – 3 – [[(1 S) – 1 – イソブトキシメチル – 3 – メチルブチル] カルバモイル] オキシラン – 2 – カルボン酸 カリウム塩 (4. 28 g ; 81. 7%) を白色固形物として得た。本固形物の NMR は実施例 11 のデータに一致した。

実施例 11

再結晶品 (F) 及び即時乾燥による K 結晶 (G) の製造

実施例 10 で得られた (2 S, 3 S) – 3 – [[(1 S) – 1 – イソブトキシメチル – 3 – メチルブチル] カルバモイル] オキシラン – 2 – カルボン酸 カリウム塩 (500 mg) にメタノール (3. 5 mL) を加え溶液とし、50℃ のバス中酢酸エチル (12 mL) を滴下した。これに種結晶を加え同温にて 1 時間攪拌後、更に酢酸エチル (23 mL) を滴下し、同温にて 1 時間攪拌し、徐々に室

温に戻しながら一夜撹拌した。析出した結晶を濾取し、窒素気流中酢酸エチル／メタノール＝10／1の混液（10 mL）で洗浄した。結晶が生乾きの時点でそのまま40℃で一夜減圧乾燥して（2S，3S）－3－[[（1S）－1－イソブトキシメチル－3－メチルブチル]カルバモイル]オキシラン－2－カルボン酸カリウム塩（445 mg；89.0%）を白色針状晶として得た。

融点：177℃（分解）

IR (KBr) cm^{-1} ；3270，3080，2950，2870，1680，1625，1560，1460，1380，1300，1240，1110，895.

NMR (D_2O) δ ；

0.8－0.9（12H，m），

1.2－1.4（2H，m），

1.5－1.6（1H，m），

1.7－1.8（1H，m），

3.2－3.3（2H，m），

3.3－3.4（4H，m），

4.0－4.1（1H，m）.

実施例 12

Na 塩（E）の製造（方法2）

特許文献1記載の方法と同様な方法（酸クロリド法）で合成した粗体の（2S，3S）－3－[[（1S）－1－イソブトキシメチル－3－メチルブチル]カルバモイル]オキシラン－2－カルボン酸エチルエステル（15.29 g）をエタノール（24 mL）に溶解し室温撹拌下、炭酸ナトリウム（2.44 g）と水（24 mL）の溶液を滴下し室温で1時間撹拌後、さらに90～95℃で2時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（50 mL）で2回洗浄後、減圧下水を留去した。得られた残渣にアセトン（400 mL）を滴下後、室温で一夜撹拌した。析出した結晶を濾取、3%水－

アセトン混液（30 mL）次いでアセトン（30 mL）で洗浄後、風乾して（2 S, 3 S）-3-[[（1 S）-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル]カルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸のナトリウム塩（10.55 g；70.3%）を白色固形物として得た。本固形物のNMRは実施例9のデータに一致した。

実施例 13

Na 塩（E）の製造（方法2）

特許文献1記載の方法と同様な方法（酸クロリド法）で合成した粗体の（2 S, 3 S）-3-[[（1 S）-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル]カルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルエステル（7.82 g）をエタノール（24 mL）に溶解し氷冷撹拌下、1 mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液（23.55 mL）を滴下し同温で1.5時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣に水（39 mL）を加え、酢酸エチル（39 mL）で2回洗浄後、減圧下水を留去した。得られた残渣にアセトン（157 mL）を滴下後、室温で一夜撹拌した。析出した結晶を濾取、3%水-アセトン混液（30 mL）次いでアセトン（30 mL）で洗浄後、風乾して（2 S, 3 S）-3-[[（1 S）-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチル]カルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸のナトリウム塩（5.36 g；69.9%）を白色固形物として得た。本固形物のNMRは実施例9のデータに一致した。

実施例 14

フリー体（D）の純度試験

実施例6及び7で得られたフリー体（D）について、純度試験を行ったところ、フリー体（D）は、下記に示すHPLC条件ではエステル体（A）をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製後、加水分解して得られるフリー体やその金属塩で観察される分解物ピーク（9.8分）は観察されなかった。

<HPLC条件>

カラム ; YMC-A302 (150×4.5mm)

移動相 ; pH3.0の0.1mol/Lリン酸二水素ナトリウム試液/アセトニトリル混液 (5:2)

流速 ; (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1-イソブトキシメチルー3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸の保持時間が約13分になるように調整する。

検出器 ; UV (210nm)

実施例 15

安定性比較実験

<試験方法>

試料 (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1-イソブトキシメチルー3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸のナトリウム塩又はカリウム塩) 10mgを試験管に計り取り、遮光気密条件下80℃恒温槽に3日間放置後、HPLCにてその残存量を観察した。

<HPLC条件>

実施例 14 記載の方法と同じ

<DSC 示差走査熱量測定条件>

試料 (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1-イソブトキシメチルー3-メチルブチル] カルバモイル] オキシラン-2-カルボン酸のナトリウム塩又はカリウム塩) 及び α アルミナ (基準物質) 0.01gをそれぞれ試料容器に充填した後、加熱速度2℃/分で室温から約200℃まで昇温する。(示差走査熱量天秤 : TAS100, TG-DSC型 (理学電気株式会社) を使用)

<結果>

試験結果を表1に示す。

【表 1】

	DSC (°C)	80°C 3日間 残存率 (%)	備考
N a 塩 (従来法 ¹⁾)	157	13~77	アモルファス > 結晶 ³⁾
N a 塩 (再結晶・風乾 ²⁾)	160~170	38~77	アモルファス > 結晶 ³⁾
N a 塩 (実施例9)	170~175	95~98	針状晶
K 塩 (実施例11)	177	99.9	針状晶

1) 濃縮乾固

2) 再結晶・濾過後室温にて放置

3) アモルファス体の方が結晶質より多いと推察している。

表 1 から実施例 9 記載の N a 塩の結晶 (即ち、再結晶後、窒素気流中濾取したものを即時乾燥したもの) は濃縮乾固により得られるもの (従来法) や再結晶後、風乾により得られたものに比べ、優れた保存安定性を有することが明らかになった。また同じく表 1 から実施例 11 記載の K 塩の結晶も優れた保存安定性を有することが明らかになった。

請 求 の 範 囲

1. 下記の物性を有する (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 ナトリウム塩の結晶。

D S C : 1 7 0 ~ 1 7 5 ° C に減量を伴う発熱ピーク

赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法) における特性吸収帯 :

3 2 5 5 , 2 9 5 0 , 2 8 6 0 , 1 6 7 0 , 1 6 3 0 , 1 5 5 0 , 1 4 6 0 , 1 4 3 5 , 1 3 9 5 , 1 3 6 5 , 1 3 1 0 , 1 2 6 0 , 1 1 1 0 , 8 9 0 c m ^{- 1}

2. 下記の物性を有する (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 カリウム塩の結晶。

D S C : 1 7 7 ° C に減量を伴う発熱ピーク

赤外吸収スペクトル (臭化カリウム錠剤法) における特性吸収帯 :

3 2 7 0 , 3 0 8 0 , 2 9 5 0 , 2 8 7 0 , 1 6 8 0 , 1 6 2 5 , 1 5 6 0 , 1 4 6 0 , 1 3 8 0 , 1 3 0 0 , 1 2 4 0 , 1 1 1 0 , 8 9 5 c m ^{- 1}

3. 下記の (1) ~ (6) の工程による (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸 ナトリウム又はカリウム塩の結晶の製造方法。

(1) (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸のエステル体を加水分解反応に付し、(2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸を得る。

(2) 前記工程で得られたカルボン酸と有機アミンとを反応させ (2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸と有機アミンとの塩を得る。

(3) 前記工程で得られた塩に酸を加え、(2 S, 3 S) - 3 - [[(1 S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸を得る。

(4) 前記工程で得られたカルボン酸に脂肪族アルコール又はアセトンと水との混合溶媒中で、塩基性のナトリウム化合物又はカリウム化合物を反応させ、ナトリウム又はカリウム塩を得る。

(5) 前記工程で得られたナトリウム塩又はカリウム塩を脂肪族アルコールを用いて再結晶する。

(6) 前記工程で得られた再結晶品を減圧乾燥に付す。

4. 下記の(1)～(4)の工程による(2S, 3S)－3－[[(1S)－1－イソブトキシメチル－3－メチルブチル] カルバモイル] オキシラン－2－カルボン酸 ナトリウム又はカリウム塩の結晶の製造方法。

(1) (2S, 3S)－3－[[(1S)－1－イソブトキシメチル－3－メチルブチル] カルバモイル] オキシラン－2－カルボン酸エステルに塩基性のナトリウム化合物又はカリウム化合物を作用させ(2S, 3S)－3－[[(1S)－1－イソブトキシメチル－3－メチルブチル] カルバモイル] オキシラン－2－カルボン酸のナトリウム又はカリウム塩を得る。

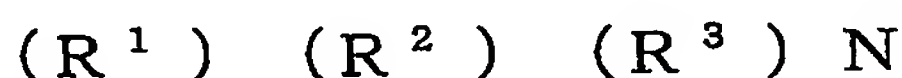
(2) 前記工程で得られたナトリウム又はカリウム塩を用い、アセトンと水の混合溶媒から結晶を得る。

(3) 前記工程で得られたナトリウム塩又はカリウム塩の結晶を脂肪族アルコールを用いて再結晶する。

(4) 前記工程で得られた再結晶品を減圧乾燥に付す。

5. (2S, 3S)－3－[[(1S)－1－イソブトキシメチル－3－メチルブチル] カルバモイル] オキシラン－2－カルボン酸と有機アミンとの塩。

6. (2S, 3S)－3－[[(1S)－1－イソブトキシメチル－3－メチルブチル] カルバモイル] オキシラン－2－カルボン酸と次の一般式、



(式中、 R^1 は水素原子又は直鎖状、分岐状若しくは環状の炭素数1～10のアルキル基を表し、 R^2 は水素原子、直鎖状、分岐状若しくは環状の炭素数1～10のアルキル基、又はアラルキル基を表し、そして R^3 は置換基としてハロゲ

ン原子、ニトロ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、グアニジノ基、アミノ基、若しくはアラキルアミノ基から選ばれる基若しくは原子を有していても良い直鎖状、分岐状若しくは環状の炭素数1～10のアルキル基を表すか、又は R^2 と R^3 が一緒になって、 R^2 及び R^3 が結合している窒素原子と共に5～7員環（さらに環構成原子として別の窒素原子を有していても良い。）を形成していても良い。）で表される有機アミンとの塩。

7. (2S, 3S) - 3 - [[(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル] カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸とピペラジン、アダマンタンアミン類、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、アルギニン、リジン、ベンザチン又はメグルミンから選ばれる有機アミンとの塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005767

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D303/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D303/00-303/48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2004	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/11640 A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 11 March, 1999 (11.03.99), Claims; page 16, lines 14 to 18; examples	1-7
Y	JP 9-507235 A (Merck & Co., Inc.), 22 July, 1997 (22.07.97), Claims; page 15, line 9 to page 17, line 3; examples	1-7
Y	JP 2002-535977 A (Institute for Drug Research Ltd.), 29 October, 2002 (29.10.02), Claims; examples	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 July, 2004 (20.07.04)Date of mailing of the international search report
03 August, 2004 (03.08.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005767

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-514090 A (Biochemie GmbH.), 24 October, 2000 (24.10.00), Claims; examples	1-7
Y	JP 62-108877 A (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 20 May, 1987 (20.05.87), Claims; examples	1-7
Y	WO 01/42238 A1 (GLAXO WELLCOME S.P.A.), 14 June, 2001 (14.06.01), Claims; examples	1-7
Y	JP 8-508258 A (SmithKline Beecham Corp.), 03 September, 1996 (03.09.96), Claims; examples	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2004/005767

WO 99/11640 A1	1999.03.11	AU 9889978 A EP 1022276 A1 US 6387908 B1 US 2002/0091131 A1 EP 1342720 A2
JP 9-507235 A	1997.07.22	WO 95/18107 A1 AU 9514448 A FI 9602641 A EP 737186 A1 CZ 9601878 A3 US 5614632 A BR 9408452 A KR 97700169 A NZ 279263 A CN 1219535 A
JP 2002-535977 A	2002.10.29	WO 00/46175 A1 AU 200033567 A NO 200103818 A EP 1154979 A1 BR 200009180 A KR 2001112257 A CZ 200102761 A3 SK 200201093 A3 US 2002/0081675 A1 CN 1347400 A HU 200200650 A2 ZA 200106359 A US 2003/0207413 A1 US 6682913 B1 US 6696599 B2 US 2004/0039225 A1 MX 2001007807 A1 US 6750366 B2
JP 2000-514090 A	2000.10.24	WO 98/31685 A1 AT 9700062 A AU 9866141 A EP 968214 A1 KR 2000070275 A US 6313289 B1 JP 2004-155793 A
JP 62-108877 A	1987.05.20	(Family: none)
WO 01/42238 A1	2001.06.14	JP 2003-516403 A AU 200120060 A NO 200202682 A BR 200016235 A EP 1237886 A1 CZ 200201981 A3 US 2003/0008899 A1 KR 2002086854 A HU 200203650 A2 CN 1407980 A NZ 519420 A US 6713491 B2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2004/005767

JP 8-508258 A

1996.09.03

WO 94/21649 A1
AU 9464917 A
ZA 9402070 A
EP 690865 A1
NZ 263721 A
CN 1123549 A
US 5705496 A
CN 1167765 A

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D303/48			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D303/00-303/48			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2004年 日本国実用新案登録公報 1996-2004年 日本国登録実用新案公報 1994-2004年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) Caplus (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
Y	WO 99/11640 A1 (日本ケミファ株式会社) 1999.03.11, 請求の範囲, 第16頁14行-18行, 実施例	1-7	
Y	JP 9-507235 A (メルク エント カンパニー インコーポレーテッド) 1997.07.22, 請求の範囲, 第15頁9行-第17頁3行, 実施例	1-7	
Y	JP 2002-535977 A (インスティテュート フォー ドラッグ リサーチ リミテッド) 2002.10.29, 請求の範囲, 実施例	1-7	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。	
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 20.07.2004		国際調査報告の発送日 03.8.2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 荒木 英 則	4C 9736
		電話番号 03-3581-1101 内線 3450	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2000-514090 A(パ イケミ・ゲゼ ルヤフト・エム・ペー・ハー) 2000. 10. 24, 請求の範囲, 実施例	1 - 7
Y	JP 62-108877 A(日本ケミファ株式会社) 1987. 05. 20, 請求の範囲, 実施例	1 - 7
Y	WO 01/42238 A1(GLAXO WELLCOME S. P. A.) 2001. 06. 14, . 請求の範囲, 実施例	1 - 7
Y	JP 8-508258 A(スミスクライン・ビーチャム・コーポレーション) 1996. 09. 03, 請求の範囲, 実施例	1 - 7

WO 99/11640 A1 1999.03.11

AU 9889978 A
EP 1022276 A1
US 6387908 B1
US 2002/0091131 A1
EP 1342720 A2

JP 9-507235 A 1997.07.22

WO 95/18107 A1
AU 9514448 A
FI 9602641 A
EP 737186 A1
CZ 9601878 A3
US 5614632 A
BR 9408452 A
KR 97700169 A
NZ 278263 A
CN 1219535 A

JP 2002-535977 A 2002.10.29

WO 00/46175 A1
AU 200033567 A
NO 200103818 A
EP 1154979 A1
BR 200009180 A
KR 2001112257 A
CZ 200102761 A3
SK 200201093 A3
US 2002/0081675 A1
CN 1347400 A
HU 200200650 A2
ZA 200106359 A
US 2003/0207413 A1
US 6682913 B1
US 6696599 B2
US 2004/0039225 A1
MX 2001007807 A1
US 6750366 B2

JP 2000-514090 A	2000. 10. 24	WO 98/31685 A1 AT 9700062 A AU 9866141 A EP 968214 A1 KR 2000070275 A US 6313289 B1 JP 2004-155793 A
JP 62-108877 A	1987. 05. 20	ファミリーなし
WO 01/42238 A1	2001. 06. 14	JP 2003-516403 A AU 200120060 A NO 200202682 A BR 200016235 A EP 1237886 A1 CZ 200201981 A3 US 2003/0008899 A1 KR 2002086854 A HU 200203650 A2 CN 1407980 A NZ 519420 A US 6713491 B2
JP 8-508258 A	1996. 09. 03	WO 94/21649 A1 AU 9464917 A ZA 9402070 A EP 690865 A1 NZ 263721 A CN 1123549 A US 5705496 A CN 1167765 A